

● 综 述

衰老与免疫

张洪泉

(扬州大学医学院, 扬州, 225001)

为了进一步深入了解衰老与因免疫调节异常造成老年性疾病的关系及药物在治疗老年性疾病中的作用, 特从以下几个方面加以综述。

1 衰老的免疫机制^[1~2]

目前人们普遍认为, 遗传因素在生物衰老过程中起主导作用, 即衰老的原发变化发生在基因组织水平上。近来又有人据此提出“衰老基因”观点。例如, Sugawara 等报道人的 1 号染色体存在所谓的衰老基因可使永生细胞发生衰老。再如, Ching、Wang 二氏则认为衰老细胞中存在一种与蛋白质合成中的延长 1a 高度同源的生长停滞蛋白 (Statin), 可使细胞生长停滞。这些衰老基因或生长停滞蛋白都与细胞的生长调控有关。

在激活的淋巴细胞中已发现 *c-myc* 和 *c-myb* 的致癌基因, 并且在老年人中 *c-myc* 的 mRNA 水平较青年人保持较高水平, 此高水平并不是转录增强, 而是周转延迟的结果。已知 *c-myc* 蛋白不仅是 DNA 复制的起始蛋白, 并作为其它基因的结合蛋白增强剂而进行转录调节。因此有必要对 *c-myc* 蛋白为主的 DNA 复制—转录系统进行研究。

淋巴细胞受刺激后, 迅速增殖, 并产生各种效应。尤其是特异的淋巴细胞, 如 T、B 介导的特异性免疫, 则在衰老过程中的变化更为重要。在这些细胞中, 衰老基因或停滞蛋白的变化还是一个未知数。现已发现, 随增龄对 T 细胞起重要激活作用的 IL-2 水平下降, 同时 IL-2R α 、IL-2R β 的水平也下降。

免疫系统在保持机体内环境稳定性上起着重要作用。目前从机体、器官、组织、细胞、分子及基因水平对免疫应答机理进行深入的探讨, 可能是研究衰老的最佳途径。尤其是对衰老基因或可称作细胞停止分裂基因及其调节机制的研究, 将进一步推动衰老研究向前发展。

有人最近提出了“衰老复合途径”的假说。它是多种因素的结合体, 是基因和多种物质因素参与对细胞衰老程序的激活。各种因素改变, 如染色体端粒长度、DNA 甲基化、DNA 损伤 (单链或双链) 及一般的氧化损伤可能作用于不同的衰老途径, 并且依细胞损害的程度和类型而定。衰老途径的直接研究有赖于衰老基因的克隆。此外, 窥探细胞寿命的调节, 也将有助于阐明有关肿瘤等消除过程的知识, 最终引导新的治疗措施。

2 老年时免疫功能的变化^[3,4]

2.1 胸腺与衰老

胸腺是免疫中枢器官, 新生儿的胸腺只有 14~16g 重, 发育不全; 到青春期, 胸腺发育到高峰时约重 35~45g, 然后随年龄增长而逐渐萎缩, 到 50 岁时, 胸腺组织大部分被脂肪代替, 免疫功能也随之下落。新生儿至儿童期因胸腺发育不全, 易受感染及患癌症, 老年期因胸腺萎缩功能不全, 形成一生中第二个发病高峰。在影响免疫衰老的三个主要因素—胸腺、骨髓和体液环境中,

胸腺起着决定性的作用。有人试验将年轻动物的胸腺和骨髓移植到同系老年动物体内, 可以恢复衰退的免疫活力, 延长生命 20% 以上。反之, 如将老年小鼠胸腺移植到同品质年轻小鼠的肾囊内, 可见到退化的胸腺组织内又出现许多分泌旺盛的胸腺细胞。新近国外有人设计从人处于青春成熟期的最发达的胸腺中取出一部分细胞, 低温储存起来, 待到老年时再把储存的胸腺细胞取出, 重新注入已退化的胸腺内, 使老人重新焕发青春, 称之为“长寿银行”。

2.2 免疫衰老的细胞基础

老年时免疫功能的降低, 主要取决于免疫活性细胞功能的减退。干细胞和 T 细胞在衰老时变化明显, B 细胞和巨细胞的功能变化相对较少。

T 细胞: 目前认为衰老时免疫功能的减退主要与 T 细胞有关。60 岁后, 循环的淋巴细胞只有青年时的 70%, 主要是 T 细胞的减少。从 T 细胞表面标志分析, 减少的 T 细胞只限于一定的分化期。从 T 细胞功能来看, 随着年龄增长, 皮肤的迟发型超敏反应 (如对 DNCB) 减弱, 移植植物抗宿主 (GVH) 反应降低。体外试验证明, 老年时 T 细胞对 PHA、ConA 等有丝分裂原的增殖反应也减弱。T 细胞对肿瘤细胞的毒指数在长命鼠老年时只有轻度降低, 而短命品系在出生后 6 个月就急剧下降。

衰老时 T 细胞亚群的比例发生偏移。有人认为辅助性 T 细胞的减少与功能减退是导致老年性体液免疫 (如抗 SRBC 反应) 和细胞免疫 (如 GVH 反应) 功能减退的主要原因之一, 但多数学者认为抑制性 T 细胞的减少更为明显, 因此自身抗体失去约束, 自身免疫病增多。

近年来研究证明, 衰老时 T 细胞依赖性免疫功能的缺损与老化细胞合成白介素-2 (IL-2) 减少及对 IL-2 的反应能力降低有关。老年时 IL-2 及 IL-2 受体的基因表达下调也反映在幼稚 (naive) T 细胞向记忆 T 细胞的转移。年轻人从胸腺转移到周外的 T 细胞多为活力强的幼稚 T 细胞, 而老年时多为抗原有经验的记忆 T 细胞, 它们对抗原的反应已大大降低。有报道老龄小鼠记忆 T 细胞产生抑制性细胞因子 IL-4 和 IL-10 增加, 干扰素 (IFN- α) 产生不稳定, 因此免疫功能下调。

早老病 (Precocious aging) 是一种早年就出现各种器官老化的罕见疾病。患者 T 细胞数较正常人明显减少。有人报道, 用花结法测正常人 T 细胞总数为 $65 \pm 5\%$, 活性 T 细胞数为 $28 \pm 6\%$; 早老病者总 T 细胞为 45%, 活性 T 细胞仅 14%。

B 细胞: 老年时 B 细胞数变化并不足, 但 B 细胞的功能以及在同样抗原强度刺激下所动员的 B 细胞数目明显减少, 仅及正常成年小鼠的 1/10~1/50。若存在自身免疫情况下, 浆细胞数反而增加, B 细胞亚型也有变化。对不依赖于 T 细胞的抗原 (如 LPS) 的反应减弱不多, 而对依赖 T 细胞的抗原 (如 SRBC) 的反应则大大削弱。B 细胞的变化个体间差异较大, 各器官间变化也不同。

如长寿 CBA 小鼠脾和淋巴结中 B 细胞减少而骨髓中 B 细胞则按比例呈代偿性增高, 故 B 细胞总数目相对稳定。

2.3 其他非特异性免疫功能的变化

老年人的白细胞趋化反应和杀菌力均降低而白细胞粘附性增高。血清总补体活性、C₃ 成分和 B 因子的含量也降低, 因此抗感染的能力较差。

现将人类衰老时的一些免疫指标的变化列表如下。

表 1 人类衰老时一些免疫指标的变化

	20~39 岁	80~99 岁
细胞免疫反应		
PHA	正常	↓
ConA	正常	↓
同种细胞反应	正常	↓
外周 T 细胞 %	正常	↓
体液免疫反应		
抗体生成反应	正常	↓
自身抗体生成	正常	↑
血清 IgG、IgA 水平	正常	正常或 ↑
外周 B 细胞 %	正常	正常

4 衰老与免疫调节异常性疾病^[5-6]

衰老的特征既有其特有的外在表现, 也有实质性内在的变化。当机体因适应外环境应激能力日超减弱而不能维持自身动态平衡时, 势必引起生理性或病理性免疫功能紊乱、免疫缺损及免疫监视功能下降。这就是为什么中老年人加强感染及抗肿瘤等的原因。

4.1 老年性免疫缺损 (Immunodeficiency, ID)

前已述及, 人体随着年龄以及内外因素的影响, 当进入中老年期, 自体免疫功能可发生生理性或病理性变化, 以至缺损。严重时表现为免疫缺损症。性质属于后天性或继发性免疫缺损。(Secondary ID)。

后天性(继发性)免疫缺损顾名思义, 并非与生俱来。它与天然免疫缺损不同。许多影响免疫功能的因素能导致不同程度免疫无功能状态。其中主要诱因有: 寄生虫、细菌与病毒感染; 营养不良(原发性、继发性-胃肠疾患); 免疫抑制剂或其它细胞毒性药物干扰淋巴细胞免疫反应; Ig 或白细胞丢失(肾病综合征时, 从尿道丢失 Ig、小淋巴管扩张时, 从肠腔丢失 Ig 与白细胞)、淋巴增殖与某些恶性肿瘤。作为规律, 后天性免疫缺损主要发生于出生后较晚时期, 但也有些由于临床治疗不当引起。这对中老年人将造成不利影响。所以需要根据发病机制防患未然或及时治疗。

4.2 老年性自身免疫病

自身免疫是指机体对自身组织成分或细胞抗原失去免疫耐受性, 导致自峰免疫效应, 细胞或/和自身抗体的产生。自身免疫的生理和病理机制是令人瞩目的课题。一旦造成自身损伤导致疾病, 即自身稳定性的生存企图。这种情况则属于生理性反应。例如 IgG 类自身抗体与衰老或突变细胞抗原结合, 可被巨噬细胞吞噬与清除衰老继发性免疫缺损。当抑制性 T 细胞(T_s) 缺损难以抑制自身免疫病的发生发展时, 无异雪上加霜, 造成恶性循环, 即肿瘤-免疫缺损-自身免疫病。

4.3 免疫功能紊乱与高血压症

众所周知, 中老年人易患高血压症。八十年代以来, 由于神经内分泌和免疫调节网络的研究进展, 很多人血压病的病理机制密切关注。不少学者认为原发性高血压

可能是一种自身免疫病。研究者认为免疫调节是 T_H 和 T_S 互相协调作用的结果。在高血压状态下可能是 T_S 功能下降, T_H 和 T_S 比例失调而引起免疫紊乱, 恢复正常免疫性降压。

5 免疫调节剂在老年性疾病中的应用^[7-8]

免疫调节剂是一种针对宿主 (Phohost 的治疗方式, 宿主的免疫状态可以决定疾病的过程和药物的作用。疾病本身也可以改变机体的免疫状态和药物的作用。一般而言, 免疫机制低下或缺损者对免疫治疗较为敏感, 免疫增强剂往往只在免疫功能低下时才呈现作用。

免疫系统的天然产物如胸腺激素和细胞因子是免疫活性细胞发育、分化和功能的诱导剂, 是一种补充疗法, 称为免疫替代剂 (Immunasubstituent)。衰老的进程和表现在不同个体间差异很大, 免疫反应也有所不同, 多数老年免疫功能衰退, 需用免疫增强剂, 也有部分老人表现自身免疫现象, 则需适当应用免疫抑制剂加以调理。现将常用老年性疾病治疗的调节剂归纳在表 2。

表 2 免疫调节剂及其应用

药物类型	可应用的范围
免疫增强剂	
免疫细胞因子 (包括白细胞介素 2、干扰素、胸腺激素)	老年性免疫缺损, 病毒感染, 老年性免疫功能低下, 老年性自身免疫性疾病等的治疗。
多糖类制剂 (包括香菇多糖、裂褶多糖、云芝多糖和中膝多糖等)	老年性细胞、病毒及寄生虫感染性疾病, 老年性免疫功能低下, 肿瘤等治疗。
合成药物 (包括左旋咪唑、二巯卡钠、叠氮美克、聚肌胞苷酸等)	老年感染性疾病, 老年性免疫功能低下症、老年性呼吸道病毒感染。
抗炎与免疫抑制剂	老年性自身免疫性疾病, 老年性痴呆症。

衰老的机制与免疫调节功能是由其复杂和多种因素形成的, 因此在寻找延缓及防治衰老发生的药物中, 尤其是要对那些因免疫功能调节紊乱或免疫缺损引起的老年性疾病, 必须充分注意到衰老与免疫调节网络的关系。

参考文献

- 1 Jazwinsxi SM, et al. Genes and aging. Science, 1996; 273: 54
- 2 岸本进. 从免疫观点看衰老. 最新医学 (日), 1994; 44 (5): 954
- 3 Hodes R. J. Aging and immune system. Immunological Reviews (peter Parhamed), 1997; 160: 5
- 4 Masoro E, Handbook of physiology, section II physiology of Aging Oxford press, New York, 1995: 555
- 5 严仁英. 实用优生学. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 79
- 6 Yanf, X, et al. Exp Med, 1996; 183: 959
- 7 杨藻宸. 临床用药的药理学基础. 第一版. 北京: 科技文献出版社, 1997: 131
- 8 Kitani K, et al. Pharmacological intervention in aging and age-associated disorders Ann N Y Acad Sci, 1996; 786: 1

(收稿日期: 1998-04-11)